

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

70.847/SZE

P0101189

Vas-dextrán vegyület felhasználása vashiány megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény alkotórészeként, eljárás a nevezett vas-dextrán vegyület előállítására, és a nevezett vegyület felhasználása parenterálisan beadható gyógyszerkészítmény előállítására

Az emberek között globális méretekben a vashiányos vérszegénység (anaemia) az egyik legáltalánosabb - lehet, hogy a legáltalánosabb - kóros állapot. Megfelelő megelőző intézkedések hiányában a vashiányos vérszegénység a gazdaságokban tenyésztett sertéseknél és más háziállatoknál is problémát jelent.

Noha a vashiányos vérszegénység gyakran megelőzhető vagy gyógyítható vastartalmú készítmények szájon keresztüli beadásával, sok esetben előnyösebb parenterálisan beadható vaskészítményt alkalmazni, hogy elkerüljük a biológiai hozzáférhetőség orális bevitelnél jelentkező változékonyságát, és biztosítsuk a hatásos bevitelt.

Ezért az ember- és állatgyógyászatnak sok éve megoldandó feladata olyan vastartalmú készítményeket kifejleszteni, melyek parenterálisan, azaz szubkután, intramuszkulárisan vagy intravénásan beadhatók.

Noha különféle vastartalmú anyagokat alkalmaznak vagy ajánlanak a vashiányos vérszegénység elleni parenterálisan injektálható készítmények komponense gyanánt, a ma elfogadott legáltalánosabb készítmények azok, melyek vas(III)-oxi-hidroxid

2

(vagy vas(III)-hidroxid) dextránnal képzett asszociációs termékét tartalmazzák. A dextrán a *Leuconostoc mesenteroides* által termelt szénhidrát polimer.

A parenterális injekcióra alkalmas vastartalmú készítménynek nyilvánvalóan több igényt kell kielégítsen, beleértve a vas könnyű hozzáférhetőségét a hemoglobin szintézis számára, a helyi vagy általános mellékhatások elmaradását és olyan stabilitást, mely szobahőmérsékleten biztosítja a megfelelő tárolási időt.

A vérszegénység kezelésére szolgáló vas/dextrán készítmények évtizedek óta kereskedelmi forgalomban vannak, és az előállítási eljárások, valamint a kiválasztott kiindulási anyag nagyszámú változata azon törekvésekből adódik, hogy javítsák ezen készítmények stabilitását és csökkentsék az alkalmazásukkor jelentkező mellékhatásokat.

Az alábbiakban példaként szabadalmakat sorolunk fel, melyek ezekkel a problémákkal foglalkoznak: az US 2 885 393 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom (1959) az alapeljárását írja le a vas/dextrán komplex előállításának, mely komplexben a dextrán átlagos molekulatömege 30 000–80 000 Dalton vagy ennél alacsonyabb. A találmány leírásából nem derül ki, hogy ezek a komplexek humán terápiában alkalmazhatók-e.

Az US Re. 24642 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban részletes kifejtést találunk az intramuszkuláris injekcióként alkalmazandó, vasat tartalmazó oldattal szembeni követelményeket illetően. Az említett dokumentumot referenciaként itt beépítettük. A szabadalom a vas(III)-hidroxidnak dextránnal képzett, lényegében nem-ionos komplexével foglalkozik, melynek az átlagos valódi viszkozitása 25°C hőmérsékleten 0,025–0,25. A szabadalom leírja a komplex elkészítésének módját, ami abból áll, hogy dextránt a leírt módon összehozzák egy vas(III)-só és egy alkalikus bázis reagáltatásával in situ képzett vas(III)-hidroxiddal. A dextrin kívánt molekulatömegére nincs megadva adat, és nincs utalás a dextrán módosítására sem, attól eltekintve, hogy részleges depolimerizációját ajánlják.

3

Az US 093 545 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom (1963) az utóbb említett szabadalomban leírthoz látszólag nagyon hasonló termék javított előállítási eljárásánál részletezi a hőmérsékleti és kémhatási viszonyokat.

A GB 1 200 902 számú brit szabadalom (1970) kitanítást ad arra vonatkozólag, hogy szemben az in situ előállított vas(III)-hidroxiddal, előnyös a vas(III)-hidroxidot ellenőrzött körülmények között előre elkészíteni, minthogy az ilyen vas(III)-hidroxid könnyen képez komplexet a dextránokkal. A szabadalom megállapítja, hogy elméleti lehetőségként nemcsak az 500-50 000, előnyösen 1000 - 10 000 Dalton átlagos molekulatömegű, részlegesen depolimerizált dextrán veendő figyelembe, hanem a dextrán módosított alakjai és származékai is, például a hidrogénezett, oxidált vagy alkáli lúggal kezelt dextrán, konkrétan azonban csak 3000, illetve 5000 Dalton átlagos molekulatömegű, oxidált dextránokat említik. A vas(III)-hidroxidot azelőtt készítik, mielőtt érintkezésbe hoznák a dextránnal. Ez azt jelent, hogy a keletkezett termék olyan vas(III)-oxi-hidroxidot tartalmaz, melyen a dextrán egy bevonatot képez, szemben azzal a homogénebb termékekkel, melyeket úgy készítenek el, hogy a vas(III)-hidroxidot a dextrán jelenlétében in situ kicsapással állítják elő.

A DK 117 730 számú dán szabadalom (1970) egy eljárással foglalkozik, melyben a 2000 - 10 000 Dalton molekulatömegű, hidrogénezett dextránt vizes közegben vas(III)-hidroxiddal reagáltatják. A megvalósított példákban az alkalmazott dextrán átlagos molekulatömegét nem adják meg, viszont a valódi viszkozitást 0,05 körüli értéknek állapítják meg, ami körülbelül 5000 Dalton átlagos molekulatömegnek felelhet meg.

A DK 122 398 számú dán szabadalom (1972) ugyancsak hidrogénezett dextránt használ a vas(III)-hidroxiddal képzett komplex előállításához, és ezt azzal indokolják, hogy jóval alacsonyabb toxicitást tapasztalnak, mintha nem hidrogénezett dextránt használnának. A találmány tárgya egy olyan eljárás, melyben nedves vas(III)-

-hidroxidot kevernek össze száraz, hidrogénezett dextránnal, majd citromsav vagy citrát tetszés szerinti hozzáadása után a keveréket melegítik és tisztítják.

Az US 3 697 502 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom (1972) a vas/dextrán készítmény előállítási eljárását tárgyalja, melyben citromsavat adnak a dextránhoz és egyidejűleg alkálifém-hidroxid-oldatot és vas(III)-klorid-oldatot is adnak hozzá. A dextrán átlagos molekulatömege 3000 és 20 000 Dalton között van. A megvalósított példákban használt dextrán molekulatömege 7000, illetve 10 000 Dalton.

A DK 129 353 számú dán szabadalom (1974) egy vas(III)-hidroxid/dextrán származék előállításának analóg eljárására irányul, ahol a dextrán átlagos molekulatömege legfeljebb 50 000 Dalton, és polimer láncának végálló csoportjai módosítottak, amennyiben a terminális redukáló anhidroglükóz egység megfelelő karboxilsavas csoporttá alakított. Noha a dextrán megadott molekulatömegének tartománya nagyon széles, 500 - 50 000 Dalton, előnyösen 100 - 10 000 Dalton, a példákban csak 5000 Dalton molekulatömegű dextrán szerepel.

A DK 129 942 számú dán szabadalom (1974) hasonló az utóbb említett dán szabadalomhoz, és a vas(III)-hidroxidnak dextrán-heptonsavval vagy dextrin-heptonsavval képzett komplexének ipari előállításával foglalkozik. A heptonsavakat a megfelelő ciánhidridek hidrolízisével állítják elő.

Az US 4 827 945 (1989) és az 5 102 652 (1992) számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak olyan szuperparamágneses fénoxidokkal, például vasoxidokkal foglalkozik, melyek polimerekkel, például dextránnal borítottak vagy kapcsoltak. A polimert két különböző oxidációs állapotú fénoxid keverékével hozzák össze, egy szuperparamágneses egyesített terméket állítva elő, amit ezután oxidálnak, valamilyen fénoxidot a legmagasabb említett oxidációs állapotra hozva. A termék különösen alkalmas az orvosi diagnosztikában való alkalmazásra, mint mágneses rezonanciát leképező kontrasztanyag. Azt is megemlítik azonban, hogy ezek a termékek felhasznál-

hatók a vashiányos vérszegénység kezelésére is. A polimerek, beleértve a szénhidrátokat, például a dextránt is, molekulatömege előnyösen 5000 - 25 000 Dalton.

A GB 1 176 219 számú brit szabadalom egy vaskészítmény előállítását írja le, ahol a vas(III)-hidroxid egy meghatározott arányban szorbitot, glükonsavat és oligoszacharidot tartalmazó komplexképző ágenshez kötött, melyben a szorbit a domináló komponens. A szabadalom példáinak egyikében oligoszacharidként körülbelül 1000 Dalton átlagos molekulatömegű, hidrogénezett dextránt használnak. A dextrán előállítására leírt eljárásból arra lehet következtetni, hogy az nagy mennyiségű nagyon alacsony molekulatömegű komponenst kell tartalmazzon. A jelen találmánnyal kapcsolatban még fontosabb azonban, hogy a komplexképzés idején a dextrán hidrogénezett monomerjének, azaz a szorbitnak nagy mennyisége van jelen (vö. az alábbi értelmezéssel).

Amint a fenti szabadalmakból kiténik, számos próbálkozás történt a vérszegénység kezelésére szolgáló vas/dextrán készítmények javítására, ennek ellenére az eddigi készítmények még rendelkeznek bizonyos hátrányos tulajdonságokkal.

Ez az oka annak, hogy a készítmények egyes betegeknél elhúzódó túlérzékenységet vagy súlyos anafilaktikus mellékhatásokat eredményeztek, ami például nehézlégzésben (dyspnoea), alacsony vérnyomásban nyilvánult meg, sokkot és halált okozott, de más toxikus reakciókat is megfigyeltek.

Emellett az eddigi készítmények némelyike nem volt képes a stabilitás jelenleg igényelt kívánalmainak eleget tenni. A stabilitásuk elvesztése a folyadék elköcsönysodásában, a vas-hidroxid vagy -oxi-hidroxid kiválásában nyilvánult meg.

A kutatások, vizsgálatok és a gyakorlati kísérletek alapján felismertük, hogy a fent említett hátrányos tulajdonságok a kiindulási anyagban még ha kis mennyiségben is jelenlévő, nem eléggé elhidrolizált, viszonylag nagy molekulatömegű dextránnal, valamint az alacsony molekulatömegű szacharidokkal kapcsolatosak.

6

Általában felismertük, hogy a nagy molekulatömegű dextránok az anafilaktikus reakciót nagyobb mértékben váltják ki, mint a kis molekulatömegűek. Következésképpen, az anafilaktikus reakciók v szélének csökkentése érdekében a jelen klinikai gyakorlat az, hogy a beteget előkezeli alacsony, körülbelül 1000 Dalton átlagos molekulatömegű dextrán injektálásával.

A dextrán ipari előállítása rendszerint a nagy molekulatömegű dextránok savas hidrolízisét foglalja magába, amit a kinyerés és a tisztítás követ. Ez a dextrán kicsapásával történik, például oly módon, hogy a vizes oldatához alkoholt adnak.

Ennél a lecsapásnál nemcsak a kívánt dextránfrakciók válnak ki, hanem bármilyen magasabb molekulatömegű dextrán is, ebből adódóan az így kapott dextránfrakció gyakran tartalmaz a savas hidrolízis során nem hidrolizálódott, nagy molekulatömegű dextránt is.

Minthogy a nagy molekulatömegű dextránok még nagyon kis koncentrációban is képesek előre meg nem jósolható és gyakran nagyon súlyos anafilaktikus reakciókat okozni, a jelen találmány jellemző tulajdonsága, hogy el kívánja kerülni az ilyen dextránok jelenlétét oly módon, hogy a hagyományos lecsapási eljárásokat membrán alkalmazó eljárásokkal helyettesíti vagy egészíti ki, melyek a kívánt dextránfrakciónak a vasvegyületekkel való összehozása előtt nagyon hatékonyan eltávolítják a nagy molekulatömegű dextránokat.

Úgy tapasztaltuk azonban, hogy a nagy molekulatömegű dextránoknak az 1000 Dalton átlagos molekulatömegű kívánt dextránfrakcióból történő eltávolítása még nem biztosítja a kapott vas/dextrán termék nem toxikus voltát és stabilitását. Azt is kimutattuk, hogy a hidrolízis során keletkező alacsony molekulatömegű szénhidrátok, például a monoszacharidok is okoznak nehézségeket.

Ezeknek a szacharidoknak a jelenlétét eddig csak kis jelentőségűnek tartották. Amikor azonban az ilyen szacharidokat tartalmazó dextránt a vassal reagáltatják, lecsapva a vas(III)-hidroxidot az oldatból, nemcsak a dextrán-vas asszociációs vegyüle-

tek keletkeznek, hanem a szacharidoknak a vassal képzett komplexei vagy asszociációs vegyületei is.

Ezek a szacharid bázisú vasvegyületek azonban sokkal kevésbé stabilak, mint a dextrán-vas vegyületek, és vizes oldatban megnövelik a szabad vas(III)-ionok és az alacsony molekulatömegű szacharidok, például a glükóz koncentrációját.

Amint az jól ismert, a parenterális bevitelre szánt készítményekben a szabad vas(III)-ionok jelenléte toxikus reakciót vált ki. Emellett kiderült, hogy nemcsak a vas(III)-ionok, hanem a kis molekulatömegű szacharidok is a vas-dextrán készítmény vizes oldatának instabilitását okozzák, minthogy a kicsapási és/vagy gélképző reakciók eredményeként az oldat napok vagy hónapok alatt teljesen megszilárdulhat. Továbbá, a kis molekulatömegű szacharidok jelenléte úgy tűnik növeli a parenterálisan beadott vas-dextrán-oldat toxicitását, nyilvánvalóan azért, mert a szacharidok interferálnak a vasvegyületeknek a dextránhoz történő kötődésével, és ezáltal szabad vagy csak gyengén kötött vas(III)-ionok jelennek meg.

Noha - amint az a fentiekből következik - a kis molekulatömegű szacharidok és a vasvegyületek közötti kötés meglehetősen gyenge, ahhoz elegendő, hogy megakadályozza a szacharidok és a szabad vasvegyületek dialízissel történő hatékony eltávolítását, ami a vas-dextrán oldatnak egy szokásos utókezelése.

Ezért a jelen találmány még fontosabb jellemzője, hogy a dextránfrakciót membrános eljárással tisztítjuk, eltávolítva a kis molekulatömegű szacharidokat, még mielőtt a vasat tartalmazó komplexeket vagy asszociációs vegyületeket képező reakciókat lejátszatnánk.

A jelen találmány ezek szerint olyan vas-dextrán vegyületekkel foglalkozik, melyek rendkívül alacsony gyakorisággal okoznak nemkívánt mellékhatásokat és vizes oldatként kellően stabilak úgy a sterilizáció, mint a tárolás alatt. A találmány szerinti vas-dextrán vegyület felhasználható ember és állatok vashiányának megelőzésére és kezelésére szolgáló, parenterálisan bevihető gyógyszerkészítmény alkotórészeként. A

találmány szerinti vas-dextrán vegyületet az jellemzi, hogy olyan molekulatömegű hidrogénezett dextránt tartalmaz, melynek tömegátlaga (M_w) 700 - 1400 Dalton, előnyösen 1000 Dalton körüli, számátlaga (M_n) 400 - 1000 Dalton, a dextrán tömegének 90 %-ában a molekulatömeg 2700 Dalton alatti, a legmagasabb molekulatömegű 10 tömeg% dextránfrakció tömegátlaga (M_w) 3200 Dalton alatti érték, és a nevezett hidrogénezett dextrános alkalmazó eljárással - melynek leválasztási értéke 340 és 800 Dalton közötti - stabil asszociációt biztosítva a vas(III)-oxi-hidroxiddal.

A találmányban a „molekulatömeg tömegátlaga” és a „molekulatömeg számátlaga” kifejezéseket arra az időre vonatkoztatva értjük, amikor a komplexképződés megtörténik, valamint monomerre és attól felfelé valamennyi dextránmolekulára vonatkoztatva használjuk.

Annak okát, hogy a fent meghatározott molekulatömegű dextrántartomány a vas-dextrán vegyületek ipari eljárásában eddig így nem szerepelt, annak tudhatjuk be, hogy nem fordítottak kellő figyelmet az alacsony molekulatömegű szacharidok jelenlétére, ami a toxicitást és a rosszabb stabilitást okozta, továbbá nem fordítottak kellő figyelmet arra a tényre, hogy az 1000 Dalton körüli tömegátlagú molekulatömeggel rendelkező dextránt az emberi és állati szervezet jobban elfogadja, mint a vaskészítményekhez szokásosan használt nagyobb molekulatömegű dextránokat.

Parenterális bevitelnél a szóban forgó vegyületet vizes közegben oldjuk vagy diszpergáljuk, és ezt az előnyösen 5-20 % (tömeg/térfogat) vasat tartalmazó készítményt hozzuk forgalomba. Másrészt a vegyület elég stabil ahhoz, hogy a szokásos szárító eljárásokkal, például porlasztva szárítással, károsodás nélkül szárítsuk, és a száraz port önmagában vagy egy készítmény alkotórészeként hozzuk forgalomba. Ennek vastartalma általában 15-45 % (tömeg/tömeg).

A viszonylag alacsony molekulatömegű dextránoknál, mint amilyenek a jelen találmány szerint is tekintetbe jönnek, a polimerláncon lévő végálló csoportok (részben hidrogénezett aldehidcsoportok) hatása hangsúlyozottabb, mint a nagyobb molekula-

tömegű dextránoknál, minthogy a tömegre vonatkoztatott terminális funkciós csoportok száma nagyobb. Ezek a terminális funkciós csoportok az Fe^{3+} ionok és az alacsony molekulatömegű szacharidok közti reakció révén az instabilitás növekedésének irányába hatnak. Ezért az Fe^{3+} ionok és az alacsony molekulatömegű szacharidok távolléte még fontosabb, mint amikor magasabb molekulatömegű dextránokról van szó.

A találmány a vas-dextrán vegyület előállításának eljárásával is foglalkozik, amint fentebb leírtuk, mely eljárás az alábbi lépésekből áll:

A dextrán molekulatömegét hidrolízissel csökkentjük, és a dextrán végálló aldehidcsoportját hidrogénezve alkoholcsoporttá alakítjuk; a hidrogénezett dextrán vizes oldatát legalább egy, vízben oldódó vas(III) sóval egyesítjük; a kapott oldathoz bázist adunk, hogy vas(III)-hidroxidot képezzünk, a keverék melegítésével a vas(III)-hidroxidot vas(III)-oxi-hidroxiddá alakítjuk, ami asszociációs vegyületet képez a dextránnal. Az eljárást az jellemzi, hogy a hidrolízis után, de még a vízdoldékony vas-sóval való összehozás előtt, a dextránt egy vagy több membrános eljárással tisztítjuk, melyhez olyan membránt használunk, mely kizárja a 2700 Dalton feletti molekulatömegű dextránt. Ezután további hidrolízist végezhetünk, majd egy vagy több membrános eljárással eltávolítjuk a 340-800 Dalton molekulatömegű dextránt.

Az eljárás előnyös kivitelezési módja a következő:

- elkészítjük a tisztított hidrogénezett dextrán és legalább egy vízdoldékony vas(III) só vizes oldatát;
- a nevezett vizes oldat kémhatását bázis hozzáadásával $\text{pH} \approx 10$ feletti értékre állítjuk be;
- a keveréket 100°C felett hőmérsékleten melegítjük, amíg fekete vagy sötétbarna színű kolliodális oldattá nem válik, ami $0,45 \mu\text{m}$ -es szűrőn szűrhető;
- további tisztítást és stabilizálást végzünk szűrést, melegítést és membrános eljárásokat alkalmazva, valamint egy vagy több stabilizátort adva a készítményhez, és adott

esetben az oldatot szárítjuk, hogy a kívánt vas-dextrán vegyületet stabil porként kapjuk meg. Az injekciós folyadékhoz úgy jutunk, hogy ezt a port újra oldatba visszük, beállítjuk az oldat pH értékét, szűrőssel sterilizáljuk és ampullákba vagy fiolákba töltjük.

Ettől eltérően a szárítási eljárást el is hagyhatjuk és az injekciós folyadékot közvetlenül készítjük a tisztított oldatból.

Egy további előnyös megvalósítási módnál a dextrán hidrogénezését nátrium-bór-hidriddel végezzük vizes oldatban.

Egy stabilizálást egy szerves hidroxisav sójának, előnyösen egy citrátnak a hozzáadásával végezzük.

A találmány továbbá magába foglalja a hidrogénezett dextrán és a vas(III)-oxid-stabil asszociációs vegyületének az ember és állat vashiányos vérszegénységének megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására történő felhasználását, ahol a dextrán molekulatömegének tömegátlaga 700-1400, előnyösen körülbelül 1000 Dalton, számátlaga (M_n) 400-1400 Dalton, továbbá ahol a dextrán tömegének 90 %-ánál a molekulatömeg 2700 Daltonnál kevesebb, a legmagasabb molekulatömegű 10 tömeg% dextránfrakció tömegátlaga (M_w) 3200 Dalton alatti érték, és a nevezett hidrogénezett dextránt egy membrános tisztítási eljárásnak vetették alá, ami a 340-800 Dalton molekulatömegű frakciót eltávolítja.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető célzatúak, így a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

1. példa

(a) A dextrán hidrolízis és hidrogénezése

2522 kg dextránt, ami az 5000 Dalton feletti molekulatömegű dextránt kizáró membránon átengedett szűrletből nyertünk, pH = 1,5 kémhatású közegben 95°C hőmérsékleten hidrolizálunk.

A hidrolízis gélpermeációs kromatográfiával (GPC) követjük nyomon, és amikor a hidrolizált anyag molekulatömege eléri a kívánt értéket, azaz a 700 - 1400 Dalton tömegátlagot, a reakciót hűtéssel leállítjuk.

A hidrolízissel alacsony molekulatömegű dextránt készítünk, de glükóz is keletkezik. Lehűtés és semlegesítés után a glükóz és a nagyon alacsony molekulatömegű oligomerek mennyiségét 340 és 800 közötti leválasztási értékkel rendelkező Dalton membrános eljárással csökkentjük. Az optikai forgatóképességgel ($\alpha_D^{20} \sim 200$) megállapított membránmennyiség ekkor 1976 kg, a redukáló cukor Somogyi reagenssel megállapított mennyiséget 36,8 %.

A redukálóképességet nátrium-bór-hidrides kezeléssel csökkentjük. Az 1976 kg dextránhoz bázikus körülmények között 57 kg nátrium-bór-hidridet adunk.

A nátrium-bór-hidrides kezelés után a redukálóképesség 1,5 %-nak adódik.

Ezután az oldatot pH < 7,0 értékre semlegesítjük, majd ionmentesítjük. Az átlagos molekulatömeget és a molekulatömegek eloszlását kromatográfiával határozzuk meg.

A kromatográfiás vizsgálatok is azt mutatják, hogy a fenti állapotok - azaz hogy a dextrán 90 %-ánál (tömeg) a molekulatömeg 2700 Dalton alatti, és a legmagasabb molekulatömegű 10 %-nál (tömeg) a molekulatömegek tömegátlaga (M_w) 3200 Dalton alatt van - teljesültek.

Az M_w értéke 1217 Daltonnak, az M_n értéke 845 Daltonnak adódott. Az ionmentesítés után az optikai forgatóképesség alapján meghatározott dextránmennyiség: 1320 kg.

(b) A vas-dextrán készítmény előállítása

120 kg, fentiek szerint kapott dextránból 18 %-os oldatot készítünk, és az oldathoz hozzáadunk 150 kg vas(III)-klorid-6 víz sót ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$).

A kevertetett oldathoz 93 kg nátrium-karbonát (Na_2CO_3) telített vizes oldatát adjuk hozzá, majd a pH értéket 24 liter tömény, vizes nátrium-hidroxid-oldat (27 %, tömeg/térfogat) hozzáadásával 10,5 értékre állítjuk be.

Az így kapott keveréket 100°C feletti hőmérsékleten melegítjük, amíg az egy fekete, sötétbarna kolloidális oldattá nem változik, és lehűlés után egy $0,45\text{ }\mu\text{m}$ -es szűrőn szűrhető. Lehűtés után az oldat kémhatását 12 liter tömény sósavval $\text{pH} = 5,80$ értékre állítjuk be, és membrános eljárással addig tisztítjuk, amíg az oldat klorid-tartalma 0,68 %-nál kevesebb nem lesz, 5 % (tömeg/térfogat) vasat tartalmazó oldat alapján számolva.

Ha az oldat kloridtartalma az izotóniás oldat eléréséhez szükségesnél kevesebb, nátrium-kloridot adunk hozzá, és a kémhatást $\text{pH} = 5,6$ végértékre állítjuk be, majd az oldatot $0,45\text{ }\mu\text{m}$ -es (vagy alternatív esetben $0,2\text{ }\mu\text{m}$ -es) membránszűrőn szűrjük.

Az oldatot porlasztva szárítjuk, ezzel a vas-dextrán por a forgalombahozatalra vagy további eljárásokra kész.

Az oldatot felhasználhatjuk például 5 % vasat tartalmazó injekciós folyadék közvetlen előállítására is, amint fentebb leírtuk.

Amikor a injekciós vagy infúziós folyadék elkészítéséhez a vas-dextránt port használunk, a port vizes közegben feloldjuk, ellenőrizzük, és ha kell, beállítjuk a pH értéket, és a szűréssel sterilizált oldatot ampullákba vagy fiolákba töltjük. Ettől eltérő módon a sterilizálást végezhetjük autoklávozással is, miután az oldatot ampullákba vagy üvegcsékbe töltöttük.

2. példa

(a) A dextrán hidrolízise és hidrogénezése

Az eljárásnak ezt a részét úgy hajtjuk végre, mint ahogyan azt az 1. példa (a) pontjában fent leírtuk, azzal a különbséggel, hogy 54 kg nátrium-bór-hidridet használunk, ezáltal a redukáló képesség 3,0 %-os lesz.

(b) A vas-dextrán készítmény előállítása

120 kg fentiek szerint előállított dextránból 18 %-os oldatot készítünk, és hozzáadunk 300 kg $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sót.

A kevertetett oldathoz hozzáadunk 180 kg nátrium-karbonátot telített, vizes oldat alakjában, majd a reakciókeverék kémhatását 38 liter tömény, vizes nátrium-hidroxid-oldattal (27 %, tömeg/térfogat) pH = 11,5 értékre állítjuk be.

A kapott keveréket 100°C feletti hőmérsékleten melegítjük, amíg az fekete, sötétbarna kolloidális oldattá nem válik, és lehűtés után egy 0,45 μm -es szűrőn szűrhető. A lehűtött oldat kémhatását 25 liter tömény sósavval pH = 5,60 értékre állítjuk be, és membrános eljárással tisztítjuk, amíg a kloridkoncentráció 1,1 %-nál kevesebb nem lesz, 10 % (tömeg/térfogat) vasat tartalmazó oldat alapján számolva.

Ezután 6 kg citromsav alakjában hidroxisavat adunk az oldathoz és a kémhatását nátrium-hidroxiddal pH = 8,0 feletti értékre állítjuk be, majd az oldatot stabilizáljuk, a hőmérsékletét 60 percen át 100°C felett tartva.

Ezt követően az oldat kémhatását tömény sósavval pH = 5,6 értékre állítjuk be. Abban az esetben, ha az oldat kloridtartalma a kívánnál alacsonyabb, nátrium-klorid hozzáadásával beállítjuk.

Az oldatot 0,45 μm -es (vagy 0,2 μm -es) membránszűrőn szűrjük.

Az oldatot porlasztva szárítjuk, és ezzel a vas-dextrán port elkészítettük.

Ez a por alkalmas a körülbelül 10 % (tömeg/térfogat) vasat tartalmazó folyékony vas-dextrán készítmény elkészítésére.

3. példa**(a) A dextrán hidrolízise**

Az eljárásnak ezt a lépését a 2. példában fent leírtak szerint hajtjuk végre.

(b) A vas-dextrán készítmény előállítása

14

80 kg fentiek szerint nyert dextránból 10 %-os vizes oldatot készítünk és 400 kg $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sót keverünk hozzá.

A kevertetett oldathoz 232 kg nátrium-karbonátot adunk telített vizes oldat alakjában, majd a keverék kémhatását 60 liter tömény, vizes nátrium-hidroxid-oldattal (27 %, tömeg/térfogat) pH = 11,5 értékre állítjuk be.

A fent említett keveréket 100°C feletti hőmérsékleten melegítjük, amíg fekete, sötétbarna koloidális oldattá nem válik és lehűtés után egy 0,45 μm -os szűrőn szűrhető. A hideg oldat kémhatását 15 liter tömény sósavval pH = 5,60 értékre állítjuk be, és membrános eljárással tisztítjuk, amíg a kloridtartalom 1,8 %-nál alacsonyabb lesz, 20 % (tömeg/térfogat) vasat tartalmazó oldat alapján számolva.

Ezután a hidroxi-savként 8 kg citromsavat adunk az oldathoz, a kémhatását nátrium-hidroxiddal pH = 8,0 feletti értékre állítjuk be, majd az oldatot 60 percen át 100°C feletti hőmérsékleten tartva, stabilizáljuk.

Ezután az oldat kémhatását tömény sósavval pH = 5,6 értékre állítjuk be. Abban az esetben, ha az oldat kloridtartalma a kívánnál alacsonyabb, a kloridtartalmat nátrium-klorid hozzáadásával beállítjuk. Az oldatot 0,45 μm -es (vagy 0,2 μm -es) membrán-szűrőn átszűrjük.

Az oldatot porlasztva szárítjuk, és ezzel a vas-dextrán por kész. A por alkalmas 20 % (tömeg/térfogat) vasat tartalmazó folyékony preparátum elkészítéséhez.

Mindhárom példában a vas-dextrán por hozama az eljárásban használt vashoz viszonyítva 95 % feletti.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Ember és állat vashiányának megelőzésére vagy kezelésére szolgáló, parenterálisan bevihető gyógyszerkészítményben komponensként alkalmazott vas-dextrán vegyület, azzal jellemezve, hogy olyan molekulatömegű hidrogénezett dextránt tartalmaz, melynek tömegátlaga (Mw) 700 -1400 Dalton, előnyösen 1000 Dalton körüli, számátlaga (Mn) 400 - 1000 Dalton, a dextrán tömegének 90 %-ában a molekulatömeg 2700 Dalton alatti, a legmagasabb molekulatömegű 10 tömeg% dextránfrakció tömegátlaga (Mw) 3200 Dalton alatti érték, és a nevezett hidrogénezett dextrán membrán-eljárással - melynek leválasztási értéke 340 és 800 Dalton közötti - tisztított, stabil asszociációt biztosítva a vas(III)-oxi-hidroxiddal.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy száraz porkészítménynek egyedüli vagy részbeni alkotórésze.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy a por, melynek a vegyület egyedüli vagy részbeni alkotórésze, 15-45 % (tömeg) vasat tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy vizes közegben oldott vagy diszpergált állapotban van jelen.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy vizes közegben olyan mennyiségben oldjuk vagy diszpergáljuk, hogy az így nyert oldat vagy diszperzió vastartalma 5-20 % (tömeg/térfogat) legyen.

6. Eljárás az 1. igénypontban meghatározott vas-dextrán vegyület előállítására, mely során a dextrán molekulatömegét hidrolízissel csökkentjük és a dextránt hidrogénezzük, a funkcionális végálló aldehidcsoportját alkoholcsoportokká alakítva; a hidrogénezett dextrán vizes oldatát legalább egy vízzeloldható vas(III) sóval egyesítjük; a kapott oldathoz bázist adva, vas(III)-hidroxidot képezünk, és az így nyert keveréket melegítve, a vas(III)-hidroxidot dextránnal képzett asszociációs vegyületként vas(III)-

-oxi-hidroxiddá alakítjuk, az eljárást azzal jellemezv , hogy a hidrolízis után, de még a vízdékony vas(III) sóval történő egyesítés előtt a dextránt egy vagy több membrános eljárásnak vetjük alá, mellyel eltávolítjuk a 2700 Daltonnál nagyobb molekulatömegű dextránt, esetleg ismételten hidrolizálunk, majd egy vagy több membrános eljárással eltávolítjuk a 340 - 800 Dalton molekulatömegű frakciót.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alábbi lépésekből áll: elkészítjük a tisztított hidrogénezett dextrán és legalább egy vízdékony vas(III) só vizes oldatát;

- a nevezett vizes oldat kémhatását bázis hozzáadásával pH = 10 feletti értékre állítjuk be;
- a keveréket 100°C felett hőmérsékleten melegítjük, amíg fekete vagy sötétbarna színű kolloidális oldattá nem válik, ami 0,45 µm-es szűrőn szűrhető;
- további tisztítást és stabilizálást végzünk szűrést, melegítést és membrános eljárásokat alkalmazva, valamint egy vagy több stabilizátort adva a készítményhez, és adott esetben az oldatot szárítjuk, hogy a kívánt vas-dextrán vegyületet stabil porként kapjuk meg.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a dextrán hidrogénezését nátrium-bór-hidriddel végezzük vizes oldatban.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a stabilizálás legalább egy szerves hidroxisavas sónak, előnyösen egy citrátnak a hozzáadásával történik.

10. A vas(III)-oxi-hidroxiddal stabil asszociációban lévő dextránból álló vegyület felhasználása ember és állat vashiányos vérszegénységének megelőzésére vagy kezelésére szolgáló, parenterálisan beadható gyógyszerkészítmény előállításához, ahol a vegyület olyan molekulatömegű hidrogénezett dextránt tartalmaz, melynek tömegátlaga (Mw) 700 -1400 Dalton, előnyösen 1000 Dalton körüli, számátlaga (Mn) 400 - 1000 Dalton, a dextrán tömegének 90 %-ában a molekulatömeg 2700 Dalton alatti, a

17

legmagasabb molekulatömegű 10 tömeg% dextránfrakció tömegátlaga (M_w) 3200 Dalton alatti érték, és a nevezett hidrogénezett dextrán membrán-eljárással - melynek leválasztási értéke 340 és 800 Dalton közötti tisztított.

11. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó injekciós folyadék előállítására, azzal jellemezve, hogy a száraz por állapotában lévő vegyületet vizes közegben oldjuk, a pH értékét beállítjuk, ha szükséges, adott esetben stabilizálószerrel adunk az oldathoz, és az ampullákba vagy üvegcsékbe való betöltés előtt szűréssel vagy az ampullákba vagy üvegcsékbe való betöltés után autoklávozással sterilizáljuk az oldatot.

12. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó injekciós folyadék előállítására, azzal jellemezve, hogy a 6. igénypont szerinti eljárással nyert folyadékot tisztítjuk, a vastartalmát és a pH értékét beállítjuk, stabilizáljuk, és az ampullákba vagy üvegcsékbe való betöltés előtt szűréssel vagy az ampullákba vagy üvegcsékbe való betöltés után autoklávozással sterilizáljuk az oldatot.

A meghatalmazott:

70.847/SZE

KIVONAT

Vas-dextrán vegyület felhasználása vashiány megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény alkotórészeként, eljárás a nevezett vas-dextrán vegyület előállítására, és a nevezett vegyület felhasználása parenterálisan beadható gyógyszerkészítmény előállítására

A találmány tárgya ember és állat vashiányának megelőzésére vagy kezelésére szolgáló, parenterálisan bevihető gyógyszerkészítményben komponensként alkalmazott vas-dextrán vegyület.

A találmány lényege, hogy olyan molekulatömegű hidrogénezett dextránt tartalmaz, melynek tömegátlaga (M_w) 700 -1400 Dalton, előnyösen 1000 Dalton körüli, számátlaga (M_n) 400 - 1000 Dalton, a dextrán tömegének 90 %-ában a molekulatömeg 2700 Dalton alatti, a legmagasabb molekulatömegű 10 tömeg% dextránfrakció tömegátlaga (M_w) 3200 Dalton alatti érték, és a nevezett hidrogénezett dextrán membrán-eljárással - melynek leválasztási értéke 340 és 800 Dalton közötti - tisztított, stabil asszociációt biztosítva a vas(III)-oxi-hidroxiddal.

A vegyület előállításánál membrános eljárást alkalmaznak, hogy eltávolítsák a 2700 Daltonnál nagyobb és a 340 - 800 Dalton molekulatömegű hidrogénezett dextránfrakciókat, szacharidokat, mielőtt a vas(III)-hidroxidot a dextrán jelenlétében kicsapják, amit hőkezelés és tisztítás követ.